

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N° 742

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine, Marie, Yvette DUPUY

Née le 30 Octobre 1923, à Marseille (Bouches-du-Rhône).

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1949

AU SUJET D'UNE

OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE

D'UN

ICTERE NUCLEAIRE

Président : M. DEBRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DUPUY.

Prénoms : Madeleine, Marie.

Date de soutenance : 6 juillet 1949.

Numéro d'ordre : 742.

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

DUPUY (Madeleine, Marie). —
Au sujet d'une observation
anatomo-clinique d'un ictère
nucléaire. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1949, in-8°, 83 p.,
4 fig.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris
1949, N°).*

DUPUY (Madeleine, Marie). —
Au sujet d'une observation
anatomo-clinique d'un ictère
nucléaire. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1949, in-8°, 83 p.,
4 fig.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris
1949, N°).*

DUPUY (Madeleine, Marie). —
Au sujet d'une observation
anatomo-clinique d'un ictère
nucléaire. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1949, in-8°, 83 p.,
4 fig.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris
1949, N°).*

DUPUY (Madeleine, Marie). —
Au sujet d'une observation
anatomo-clinique d'un ictère
nucléaire. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1949, in-8°, 83 p.,
4 fig.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris
1949, N°).*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N° 742

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine, Marie, Yvette DUPUY

Née le 30 Octobre 1923, à Marseille (Bouches-du-Rhône).

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1949

AU SUJET D'UNE

OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE

D'UN

ICTERE NUCLEAIRE

Président : M. DEBRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombredanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique.	LEROUX (R.)
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale.	VERNE (J.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
	CADENAT (F.-M.)
	MONDOR (H.)
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie ..	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	BENARD (H.)
	LAROCHE (G.)
	HARVIER (P.)
	LIAN (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLIERY-RADOT (L.)
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
	PORTES (L.)
	VELTER (E.)
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE (F.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimen- taires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)

	MM.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Rhumatologie	COSTE (F.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
Anatomie { N... DELMAS. N. ff DEBEYRE.	Pathologie { PADOVANI. PATEL. chirurgicale. { ROUX. RUDLER. SICARD. N...
Anatomie { DELARUE pathologique { Mlle GAUTHIER- VILLARS.	Pathologie { expérimentale. MERKLEN.
Bactériologie. { BONNET. FASQUELLE.	
Biochimie méd. { ETTORI. SCHAPIRA.	
Dermato- syphillographie. DEGOS.	
Histologie { COUJARD. DESCLAUX.	Pathologie { médicale . . . { BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Hydrologie DEBRAY.	
Hygiène { BOYER. DEPARIS.	
Médecine légale DEROBERT.	
Neuro-chirurgie PUECH.	
Neurologie . . . DE SEZE.	
	Pédiatrie { LAPLANE. MARIE (Julien).
	Pharmacologie . CHEYMOL.
Obstétrique ... { DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.	Physiologie ... { BARGETON. PARROT.
Ophtalmologie . OFFRET.	
Oto-rhino- laryngologie . AUBIN.	Physique médicale DJOURNO.
Parasitologie .. BRUMPT L.-G.	Psychiatrie ... BARUK.
Pathologie { FEVRE. chirurgicale. { HUGUIER. LEGER.	Thérapeutique Agr. ch. d'ens.. BROUET.
	Urologie COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	{	Clinique obstétricale	{
Clinique médicale	{	Clinique ophtalmologique	{
	AMELINE.		ECALLE.
	FUNCK-		LACOMME.
	BRENTANO.		
	MENEGAUX.		
	BOULIN.		RENARD.
	HAGUENAU.		
	MOUQUIN.		

MM.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef .. D^r A HAHN.

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

*A qui je dois d'avoir pu faire
des études que j'aimais.*

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON FRERE
LE LIEUTENANT JEAN-MARIE DUPUY

4 août 1942.

A MON AMI
LE CAPITAINE ALAIN CAPRON

21 mars 1949.

*Nous garderons en nous leur
souvenir toujours vivant, tant était
attachante leur personnalité.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOZZICONACCI

Assistant des Hôpitaux
Médecin à l'Hôpital des Enfants-Malades

*Qui a bien voulu m'inspirer le
sujet de cette thèse, et à qui je
témoigne ici mon entière recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1943-1944 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER.

1944-1945 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SENEQUE.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. JACQUELIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GUIMBELLOT.

1945-1946 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURGEOIS.

1946-1947 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LANTUEJOUL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE G. GUILLAIN.

1947-1948 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. VELTER

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. FEY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY.

1948-1949 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE.

Que tous ceux et celles qui ont bien voulu m'aider dans ce travail, trouvent ici l'expression de toute ma reconnaissance, et plus spécialement le Docteur SEGARA à qui je dois le compte rendu de l'examen anatomique du cerveau qu'il a pratiqué au laboratoire de Monsieur IVAN BERTRAND à l'Hôpital de la Salpêtrière.

INTRODUCTION

Connu, depuis longtemps, l'ictère nucléaire a été pris, lors de sa première description, comme type des dégénérescences hépato-lenticulaires. Quand WILSON, en 1912, décrit la maladie qui porte son nom, il se réfère à la maladie de Schmorl pour évoquer une analogie possible entre les deux affections. Depuis lors, de nombreux auteurs ont essayé soit d'identifier, soit au contraire de différencier ces deux maladies, sans jamais y parvenir.

Actuellement, depuis la découverte du facteur rhesus et la connaissance de son rôle dans l'iso-immunisation materno-infantile, la maladie a pris un nouvel intérêt constitué par :

- le dépistage précoce de la maladie;
 - les tentatives faites pour expliquer le mécanisme des lésions cellulaires;
 - la possibilité de guérison ou tout au moins d'amélioration par l'exsanguino-transfusion.
-

HISTORIQUE

Le premier cas d'ictère nucléaire a été constaté en 1875, chez un enfant mort ictérique au deuxième jour de la vie, par ORTH alors qu'il était à la recherche des cristaux de bilirubine. Il met en évidence :

- la coloration jaune des méninges et des noyaux gris du cerveau;
- la présence de nombreux cristaux de bilirubine et une imprégnation diffuse par ce pigment de la névroglie et surtout des cellules ganglionnaires;
- l'existence de petits foyers de dégénérescence graisseuse dans les corps striés.

SCHMORL, en 1903, donne une description détaillée de ce syndrome et lui donne le nom de « Kernicterus ». Pour cet auteur, l'étiologie des lésions reste inconnue. Il remarque simplement que les pigments biliaires trouvés dans les cellules cérébrales sont modifiés : ils ne s'oxydent pas lorsqu'on fait agir du formol ou une solution de sublimé, contrairement à ce qui se produit dans les ictères banaux.

BENEKE, en 1907, relate le cas de deux jumeaux morts l'un au deuxième, l'autre au troisième jour, d'un ictère avec convulsions, et émet à propos de la pigmentation deux hypothèses comme nous le verrons plus loin.

En 1912 et 1913, il rapporte deux cas d'ictère nucléaire avec dégénérescence musculaire de Zenker.

Différents auteurs dès lors en décrivent quelques observations :

— PFANNENSTIEL, en 1908, pense que le « Kernicterus » n'est qu'un cas particulier de l'ictère grave familial.

— KNOEPFELMACHER, en 1910, attire l'attention sur le facteur infectieux.

— ESCH, en 1908, constate dans quelques cas la coexistence soit d'érosions de la muqueuse gastrique, soit de dégénérescence musculaire de Zenker.

Des études sont entreprises par RISEL (1912), PFALTZER (1915), HART (1917), THORLING (1922), FUSCH (1933) qui discutent le rôle possible d'un facteur infectieux. En 1918, YLPPö rapporte un cas chez un enfant présentant une atrésie des voies biliaires.

C'est VON GIERKE (1920-1921) qui retient le caractère familial et érythroblastique de la maladie et avec PETERS (1934) fait le premier de l'ictère nucléaire une affection du même groupe que l'hydropisie congénitale, se basant pour cela sur deux histoires familiales.

Les Anglo-Saxons se sont aussi intéressés à la question et nous ne ferons que citer PITFIELD (1942), GUTHRIE (1913-1914), SPILLER (1915), GREENWALD et MESSER (1927), HAMPTON (1929), SMALLWOOD (1933), HAWKSLEY et LIGHTWOOD (1934), ZIMMERMANN et YANNET (1933-1935), BIEMOND et CREVELD (1939), VERHAERT (1938), FIELD et LIGHT (1938), FITZGERALD et KOUNINE (1939). Tous ces auteurs mentionnent la persistance de manifestations nerveuses sous une forme chronique, loin de la période post-natale, et consistant en :

- un syndrome d'arriération psychique et
- des signes extra-pyramidaux.

En 1932, DIAMOND et ses collaborateurs BLACKFAN et BATY rassemblent en une même entité des maladies autrefois séparées :

- ictère grave familial de PFANNENSTIEL;
- œdème fœto-placentaire de SCHRIDDE;
- anémie aiguë congénitale d'ECKLIN.

A Amsterdam, CORNELIA DE LANGE s'est tout particulièrement intéressée à la question. En France, PEHU, TRILLAT, NOEL, BROCHIER et leurs élèves font des travaux s'étageant sur plusieurs années.

En 1940, on entre dans une nouvelle phase grâce à la découverte par LANDSTEINER et WIENER du facteur rhesus. La liaison de ce facteur avec l'érythroblastose fœtale n'est faite qu'en 1941 par LÉVINE et ses collaborateurs.

Depuis, de nombreux travaux ont été faits dans divers pays (Angleterre, Amérique, France, Suisse, Belgique) portant soit sur une explication pathogénique, soit sur l'importance du rhesus dans l'étiologie des déficiences mentales. Nous citerons : R. CLÉMENT (1943), COQUET, de Bâle (1944), BOUCOMONT (1944), YANNET et LIEBERMANN (1944, 1945, 1946), DOCTER (1945), LÉONARD (1945), VAUGHAN (1946), VAN BOGAERT (1946), WIENER et BRODY (1946), I. BERTRAND (1946) qui s'est attaché à la question anatomo-pathologique. M. BESSIS (1946), STILLER (1947), TURPIN et DUCHÊNE (1948) qui mettent au point les rapports de l'ictère nucléaire et des dégénérescences hépato-lenticulaires, LOTTIE LANDE (1948).

ÉTIOLOGIE

L'origine de l'ictère nucléaire a été l'objet de nombreuses théories qui, à diverses époques, ont été résumées par quelques auteurs. Ces théories s'appliquent d'ailleurs le plus souvent à l'ictère grave plus qu'à l'ictère nucléaire lui-même.

Les conceptions émises jusqu'en 1933 sont classées par ZIMMERMAN et YANNET en :

- un dysfonctionnement des organes fœtaux formateurs du sang et des sécrétions biliaires, se traduisant par un ictère grave (PFANNENSTIEL) ;
- une intoxication due au dysfonctionnement du foie fœtal (PALM) ;
- une lésion par une toxine de la grossesse, toxine qu'il faut rattacher à une insuffisance maternelle :
 - rénale,
 - hépatique,
 - endocrinienne (HOFFMANN et HAUSMANN).

Pour ZIMMERMANN, ces trois hypothèses sont basées sur des considérations théoriques qui n'ont pas été suffisamment approfondies; aussi les rattache-t-il à une quatrième étiologie, celle de BENEKE, en 1904.

— L'ictère grave serait la manifestation d'une infection généralisée, souvent d'une septicémie. Il se base sur la constatation d'érosions de la muqueuse gastro-duodénale, les considérant comme porte d'entrée des germes dans le sang. Ces mêmes érosions sont consi-

dérées par ESCH comme secondaires à l'ictère des noyaux basaux (1908). Mais KNOEPFELMACHER, PFALTZER, THORLING (1910, 1914, 1922) pensent eux aussi à une septicémie. Des hémocultures ont été pratiquées pour démontrer la nature infectieuse, mais un certain nombre sont restées négatives. Ceci n'impliquerait pas l'absence de septicémie car on connaît la possibilité qu'ont les bactéries de filtrer au travers des parois des capillaires.

Si l'on admet cette théorie infectieuse, il est difficile d'expliquer la fréquence des accidents dans une même famille d'où l'idée d'une susceptibilité héréditaire à l'infection.

D'autre part, le fait que l'ictère est précoce peut faire penser qu'il existe une infection au moment de la naissance, ou une infection un peu avant l'accouchement, c'est-à-dire intra-utérine. Ces deux cas sont possibles, mais il faut noter la rareté de l'infection maternelle au cours de l'ictère grave. Toutefois, il est possible que la mère fasse une infection qui ne soit pas décelable cliniquement.

En 1939, PÉHU et DOLLET considèrent qu'il existe deux étiologies principales : l'ictère grave familial et l'infection, c'est-à-dire celles que nous avons déjà vu. Les causes que nous énumérerons maintenant n'étant pas à retenir :

- la syphilis n'a été constatée que dans quelques cas très rares (thèse de Mme BLUM-ZIELBERMANN) ;
- l'oblitération du canal cystique s'accompagnait d'une érythroblastose ;
- la prématurité ;
- une hémorragie des ganglions basaux soit par traumatisme, soit par forte cholémie.

En 1943, R. CLÉMENT classe les diverses étiologies comme suit :

— la syphilis : les cas déjà cités et ceux de C. DE LANGE.

— Toxicose gravidique ou rénale altérant l'appareil hématopoiétique du fœtus; mais cette théorie ne repose sur aucun fait précis.

— Théorie hémolytique : défendue par CATHALA où l'érythroblastose serait la conséquence de la crise hémolytique normale qui pour une raison inconnue prendrait une ampleur inaccoutumée.

— Phénomène de régénération sanguine au cours d'une anémie.

— Hémopathie dysgénétique consistant en une anomalie cyto-évolutive des globules rouges.

— Rôle du père incriminé par PÉHU, HILGENBERG, THOENES, sur la constatation du fait qu'une femme peut, avec un premier mari, avoir des enfants tous normaux, et avec un autre des enfants présentant tous des accidents.

— Pour GIERKE, c'est la mère qui jouerait le rôle principal.

— MACKLIN pense que les variétés de la triade érythroblastique peuvent être considérées comme des mutations du gène normal de l'hématopoïèse, transmises suivant le type dominant.

— En 1941, FINKELSTEIN conclut : « La seule donnée qui paraisse certaine, c'est que le facteur nocif exerce son action pendant la vie intra-utérine et que cette action cesse après l'accouchement ».

On voit, d'après la diversité même de ces hypothèses, qu'aucune n'était absolument satisfaisante.

Enfin, en 1941, LÉVINE fait le rapprochement entre le facteur Rh découvert l'année précédente, et l'ictère grave familial du nouveau-né ou maladie de Pfannensiel et du même coup avec l'ictère nucléaire. Il semble donc à l'heure actuelle, que l'ictère nucléaire n'est

qu'une traduction de l'iso-immunisation de la mère contre un enfant d'un groupe sanguin différent du sien, la mère étant Rh — et l'enfant Rh +. Le sérum maternel produit des anticorps anti-Rh qui en passant dans le sang de l'enfant produisent des accidents divers en agglutinant ses globules rouges.

Il existe un facteur cependant qui semble pouvoir jouer un rôle, c'est l'infection. Celle-ci est le plus souvent d'origine ombilicale comme le montre les observations de BOUCOMONT de Montpellier. Les groupes sanguins n'ont pas été recherchés dans les cas rapportés par cet auteur, et il est possible qu'il s'agisse d'une iso-immunisation. Mais on peut se demander si l'infection n'a pas un rôle déclenchant. Nous verrons en effet, dans l'observation que nous rapportons, que les signes nerveux qui avaient presque disparu après traitement, se sont brusquement aggravés à l'occasion d'une infection rhino-pharyngée et urinaire persistante.

A l'heure actuelle, nous arrivons donc à la conclusion que l'ictère nucléaire trouve son origine dans l'iso-immunisation materno-infantile, l'infection pouvant dans certains cas jouer un rôle soit de révélation, soit d'aggravation.

Des statistiques ont été faites pour connaître le pourcentage d'ictères nucléaires au cours de l'ictère grave. En 1946, VAUGHAN a relevé au New Heaven Hospital de Saint-Louis, 74 cas d'érythroblastose fœtale, entre 1928 et 1946, dont 27 sont morts; 16 des enfants morts avaient présenté pendant la vie des convulsions, une rigidité généralisée, et un opisthotonos; l'autopsie a confirmé le diagnostic. Quatre enfants ont survécu mais avec un retard mental. On peut donc dire que sur 74 enfants, 20 ont fait un ictère nucléaire, c'est-à-dire 26 %.

En France, BESSIS a relevé 8 ictères nucléaires sur

les 61 cas d'ictère grave qu'il a observés, c'est-à-dire 13 %. De l'avis même de BESSIS, ce chiffre semble bien inférieur au pourcentage réel, beaucoup d'enfants mourant de lésions nerveuses anatomiques, même s'ils n'ont présenté aucune manifestation clinique évidente. D'autre part, ces cas n'ont pas tous été bien observés et les signes nerveux ont pu passer inaperçu.

En 1947, STILLER a relevé au Children Hospital de Chicago 47 érythroblastoses dont 35 ont été suivis ou autopsiés. Sur ces 35 :

— 6 sont morts :

— 2 cas d'ictère nucléaire évident,

— 1 cas de lésion cérébrale clinique;

— 29 sont vivants : 4 présentent un retard psychomoteur, reconnu avant l'âge d'un an.

On trouve donc 7 cas sur 35, c'est-à-dire 20 %.

On voit donc que les statistiques sont à peu près d'accord, et on peut admettre une moyenne de 20 à 25 % d'ictère nucléaire chez les enfants faisant un ictère grave à la naissance.

CLINIQUE

Nous rapporterons d'abord le cas que nous avons observé, puis nous verrons l'étude clinique générale en insistant sur quelques points qui n'avaient pas été abordés.

OBSERVATION

L'enfant M... Alain est né le 29 juillet 1948 au terme de huit mois et demi d'une grossesse qui s'est passée sans incidents et après un accouchement normal. C'est le quatrième enfant d'une famille qui ne compte que des garçons :

- Jean-Claude : neuf ans, né à terme.
- Gérard : sept ans, né à terme, a présenté un ictère transitoire à la naissance.
- Michel : dix-sept mois, légèrement prématuré, a présenté lui aussi un ictère transitoire les jours qui ont suivi l'accouchement.

Tous trois sont actuellement bien portants.

Alain pesait à la naissance 2.750 gr. pour un placenta de 590 gr. Il était déjà très légèrement ictérique mais était par ailleurs absolument normal. Cet ictère, devenu franc le 31 juillet, deuxième jour de la vie, ne s'est pas modifié depuis et a été l'objet d'une thérapeutique à base de :

- vitamine K + extrait hépatique le 31 juillet;
- vitamine K + 40 cm³ de sérum glucosé le 1^{er} août.

Le 1^{er} août apparaît une raideur de la nuque; la tête est

rejetée en arrière et ceci de manière irréductible. La fontanelle n'est pas tendue; les membres sont souples; l'ombilic ne présente aucun signe anormal.

On pratique une P. L. qui ramène un liquide jaune, légèrement moiré, et dont les seuls résultats connus sont :

- la présence de nombreuses hématies;
- 1,2 leucocyte/mm³.

Le 2 août la raideur s'est accentuée et l'ictère a encore foncé. On fait alors un examen de sang qui donne les résultats suivants :

- G. R. : 1.760.000
- G. B. : 24.000
 - Poly. neutro. : 69 %
 - Monocytes : 4 %
 - Lymphocytes : 27 %
- Cellules nucléées :
 - 49 % de G. B.
 - 51 % érythroblastes.

C'est alors que l'enfant entre à l'hôpital des Enfants-Malades avec le diagnostic probable de maladie hémolytique du nouveau-né.

Le 3 août au matin, l'enfant présente à l'examen :

- un ictère :
 - franc mais un peu pâle;
 - diffus aux téguments et aux muqueuses;
 - sans décoloration des selles;
 - avec des urines ne tachant pas le linge;
- un rejet de la tête en arrière, celle-ci était fixée par une contracture irréductible;
- au niveau des membres qui sont raides, une contracture égale, permanente, réductible, sans phénomène de la roue dentée.

Le reste de l'examen est entièrement négatif et en particulier il n'existe ni hépato, ni splénomégalie.

On demande d'urgence un examen des groupes sanguins mère-enfant qui donne les résultats suivants :

- mère A Rh —
- Alain A Rh +
- agglutinines anti-Rh dans le sérum maternel.

Dans la soirée, on pratique une exsanguino-transfusion qui apporte à l'enfant 500 cm³ de sang.

Le 4 août, l'état est stationnaire. La transfusion a été bien supportée et l'enfant s'alimente normalement.

Le 5 août, l'ictère pâlit nettement et les signes nerveux ont diminué. Quelques examens de laboratoire donnent comme résultats :

- Glycémie : 1 gr. 60/litre.
- Thymol : 3.
- Cholestérol estérifié : 0 gr. 36 → 0,60 ‰
total : 1,66.

Le 7 août, on pratique une numération qui montre :

- G. R. : 4.240.000; Hb. : 90 %; V. G. : 1,06.
anisocytose avec poïkilocytose
rares hématies nucléées.
 - G. B. : 19.600.
 - Poly. neutro. : 59
 - Poly. éosino : 7
 - Petits lympho. : 18
 - Grands lympho. : 6
 - Monocytes : 10 %.
- | | |
|---|------|
| } | 66 % |
| } | 24 % |

Le 10 août, le teint de l'enfant est redevenu normal. La raideur s'est améliorée et elle va continuer à diminuer pour atteindre un minimum où elle va persister jusqu'au 25, l'enfant prenant régulièrement du poids pendant cette période.

Le 25 août, coïncidant avec un changement de régime (du lait de femme, l'enfant est mis au pèlargon) l'enfant fait un épisode infectieux se traduisant par :

- un arrêt de la croissance pondérale;
- un clocher fébrile;
- des vomissements;
- une diarrhée verte.

On institue alors un traitement à base de :

- 200.000 U. de streptomycine per os pendant huit jours;
- 300.000 U. de pénicilline intra-musculaire pendant six jours;
- retour au lait de femme;

qui en quelques jours va amener la disparition des troubles. Mais lorsqu'on examine l'enfant, on constate que sa position favorite est la position fœtale; il est couché sur le côté, recroquevillé, la tête légèrement rejetée en arrière, les poings fermés. Il ne sourit pas, ne s'intéresse à rien, a l'air un peu hébété, mais semble voir et entendre normalement. Les examens d'urines des jours suivants permettant d'incriminer une origine infectieuse urinaire à cet épisode.

Le 27 août :

- à l'examen direct : très rares cellules épithéliales;
- à la sédimentation :
 - rares cellules épithéliales;
 - rares hématies.

Flore microbienne de moyenne abondance et variée (staphylo-entéro-coli).

Le 30 août : urines légères troubles.

- Examen direct :
 - rares sels amorphes de phosphates;
 - très rares hématies (1 tous les 5 champs);
 - très rares cylindres (1 tous les 10 champs).
- Sédimentation :
 - quelques sels amorphes;
 - quelques hématies;
 - quelques cylindres granuleux.

Le 2 septembre : urines très légèrement troubles.

- Examen direct :
 - rares cellules épithéliales.
- Sédimentation :
 - rares hématies;
 - quelques cellules épithéliales;
 - très rares polynucléaires;
 - pas de germes.

Le 7 septembre : l'examen des urines montre les mêmes résultats que précédemment. Une lame sanguine faite le même jour montre :

- G. R. : 3.400.000; Hb. : 45 %; V. G. : 0,66 anisocytose.
 - G. B. : 17.400
 - Poly. neutro. : 42
 - Poly. éosino. : 10
 - Petits lympho. : 17
 - Grands lympho. : 30
 - Monocytes : 1 %
- | | |
|---|------|
| } | 52 % |
| } | 47 % |

Le 10 septembre, se produit une aggravation nette de l'état de l'enfant qui présente :

- une poussée thermique à 41° dont on discute d'abord l'origine atmosphérique, et qui se répète les deux jours suivants;
- une accentuation du syndrome nerveux, la tête étant rejetée en arrière et le tronc en opisthotonos.

Le fond d'œil et les réflexes sont normaux des deux côtés.

Une P. L. ramène quelques gouttes de liquide sanglant non examiné.

Le 12 septembre, l'état persiste identique depuis deux jours. On note de nouveaux symptômes. L'enfant respire assez difficilement. Au cours d'une tentative de réduction de la raideur de la nuque, l'enfant fait une crise tonique nette avec :

- exagération de l'arc rachidien;
- extension des membres inférieurs;



Figure 2



Figure 1

- flexion des membres supérieurs;
- apnée et cyanose;
- asymétrie faciale avec déviation de la bouche du côté droit.

A un nouvel examen pratiqué quelques instants plus tard par le Docteur Julien MARIE, l'enfant fait une crise analogue mais moins dramatique, se caractérisant par :

- une apnée avec cyanose;
- un opisthotonos exagéré;
- une contracture tonique des membres.

Trois étiologies possibles de ces crises sont alors invoquées :

- une alcalose transitoire (rôle du cri ?);
- un ictère nucléaire;
- un épisode méningé évolutif car les signes antérieurs se sont aggravés brusquement.

Par ailleurs l'examen est négatif, les réflexes sont normaux.

Le 13 septembre, on pratique une ponction ventriculaire qui provoque une nouvelle crise identique aux précédentes. Il n'y a pas eu dans ce cas de réduction forcée de la raideur et le cri semble avoir eu un rôle essentiel. La ponction ramène un liquide nettement sanglant et légèrement louche dans lequel les examens de laboratoire montrent :

- 6.800 hématies;
- 5 leucocytes;
- 0 gr. 20 albumine;
- pas de germes.

Le fond d'œil est normal.

Le traitement institué se compose de :

- 1 gr. 50 d'adiazine (arrêt le 17);
- 2 gr. 50 de chlorure de calcium;
- K thromblyl;
- 1 cm³ d'acide ascorbique;
- 1 cm³ de foldine.



Figure 4



Figure 3

Les jours suivants l'état s'améliore, et

Le 15 septembre, il n'existe plus de crises convulsives mais les signes neurologiques sont plus nets et l'enfant reste fébrile.

Le 25 septembre, la contracture s'exagère à nouveau, l'enfant étant en arc de cercle. Sa réduction n'entraîne plus de phénomènes paroxystiques, mais seulement parfois des mouvements synergiques de latéralité du regard et une grimace qui extériorise l'asymétrie très nette du visage.

Il existe de plus un râle trachéal continu. L'enfant présente par moments de petites crises toniques, et du clonus du maxillaire. Cet état va rester stationnaire les jours suivants.

Le 26 septembre, devant la persistance et l'exagération de la contracture, on pratique une deuxième ponction ventriculaire qui reste sans effet sur l'état neurologique, mais déclenche une poussée fébrile. On retire un liquide hémorragique contenant :

- 8 leucocytes;
- 890 hématies;
- 0 gr. 20 albumine;
- pas de germes.

Le 27 septembre, on est en présence d'un enfant de mauvais aspect, couvert de sueurs, présentant de brusques et fréquentes colères pendant lesquelles il perd sa respiration, se cyanose et exagère sa contracture.

L'aspect est voisin de ce qu'il était le 12 de ce même mois, mais les crises surviennent maintenant spontanément et ne sont plus provoquées par la recherche des contractures. L'examen somatique est négatif, en dehors de l'existence d'un livedo généralisé.

Radiographies du crâne et des poumons normales.

Examen O. R. L. négatif.

Le 1^{er} octobre, l'enfant a présenté au cours de la nuit précédente un léger épistaxis qui s'est arrêté spontanément. Un ensemenement de la gorge, pratiqué à cette occasion, est resté négatif.

L'enfant présente toujours le même aspect, mais on est surtout frappé par l'importance des troubles respiratoires : respiration irrégulière, avec pauses; courtes périodes d'apnée après inspiration forcée, s'accompagnant de cyanose et rappelant la symptomatologie du spasme du sanglot, lorsque l'enfant crie.

D'autre part, l'opisthotonos rappelle le tétanos, mais il n'existe pas de trismus.

Dorénavant, la courbe pondérale qui jusqu'ici avait augmenté progressivement et d'une manière à peu près régulière pour atteindre 3.900 gr., va rester stationnaire jusqu'à la fin, l'enfant prenant puis reberdant alternativement du poids sans que celui-ci débasse 3.900 gr.

Du 5 au 9 octobre, apparaît une poussée fébrile avec un léger enchiffonnement. Un ensemencement des mucosités de la gorge et du nez reste négatif.

Pendant cette première décade d'octobre, on note une amélioration sensible de la raideur, mais une persistance de la déformation de la bouche, des troubles respiratoires. Cette poussée fébrile marque le début de l'irrégularité de la courbe thermique avec des clochers fébriles à 38-39° qui se poursuivront jusqu'à la fin sans qu'on puisse mettre en évidence l'existence d'un foyer infectieux. En particulier, les différents examens d'O.R. L. restent négatifs.

Les 29 octobre, 3 et 9 novembre, apparaissent à nouveau des crises convulsives analogues aux précédentes et sans autres particularités. L'enfant se cachectise de plus en plus et présente toujours le même tableau avec :

- contracture permanente;
- troubles respiratoires.

Le 12 novembre, une radiographie pulmonaire ne montre rien d'anormal.

Le 19 novembre, une P. L. ramène un liquide clair contenant :

- 0,2 leucocyte;

- 0 gr. 20 albumine;
- pas de germes.

Tous les symptômes s'accroissent et l'enfant meurt le 24 au cours d'une crise convulsive.

En résumé, il s'agit d'un quatrième enfant né d'une mère bien portante, normal à la naissance, qui a présenté un ictère grave avec l'apparition, au quatrième jour de la vie, de signes caractéristiques de l'ictère nucléaire :

- rejet de la tête en arrière;
- contracture généralisée.

Une exsanguino-transfusion, pratiquée après l'apparition des signes nerveux, a entraîné la guérison de l'ictère grave et une nette amélioration des troubles neurologiques pendant six semaines. On ne note aucun épisode infectieux pendant cette période.

Brusquement, l'enfant étant âgé d'un mois et demi, l'état neurologique s'aggrave au cours d'une infection banale, et jusqu'à la mort, vont persister :

- un opisthotonos permanent, accentué;
- un rejet irréductible et permanent de la tête en arrière;
- une asymétrie faciale;
- des troubles respiratoires et thermiques;

auxquels vont s'ajouter plusieurs crises convulsives provoquées ou spontanées.

Le diagnostic évident d'ictère nucléaire va être confirmé par l'examen anatomique.

Les groupes sanguins de la famille sont les suivants :

- mère A Rh —
- Alain A Rh +
- Jean-Claude O Rh +
- Gérard A Rh +
- Michel O Rh +.

ÉTUDE CLINIQUE GÉNÉRALE

Dans les antécédents familiaux, on retrouve des grossesses antérieures plus ou moins nombreuses. Le premier enfant est pratiquement toujours normal, parfois le second aussi; mais les suivants ont présenté des histoires cliniques variables : ictère grave, anémie aiguë, anasarque fœto-placentaire...

L'accouchement se passe sans incidents et l'enfant, à la naissance, est parfaitement normal. Mais il va faire dans les heures qui suivent un ictère qui, fait capital, est d'apparition précoce, atteint aussi bien les muqueuses que les téguments, est intense, sans décoloration des selles, s'accompagnant parfois de signes nerveux dont l'enfant peut mourir ou guérir avec ou sans séquelles. S'il guérit avec séquelles, l'enfant conservera un syndrome pallidal, strié, ou pallidostrié qui se traduit par des troubles moteurs accompagnés d'un état spastique des membres, ou d'hypotonie dans certains cas, de débilité intellectuelle ou d'arriération mentale.

Cliniquement, deux éventualités peuvent se produire et nous les envisagerons successivement. Dans l'une les troubles nerveux apparaissent dès les premiers jours de la vie, et c'est ce qui s'est produit dans le cas que nous rapportons. Dans l'autre, ils ne surviennent que plusieurs mois après.

Ictère nucléaire précoce :

Les signes nerveux du début de l'ictère nucléaire apparaissent le plus souvent entre le troisième et le huitième jour de la vie. Et ceci dans 30 % des cas d'ictère grave pour BESSIS.

— L'inappétence (refus du biberon).

— L'apathie, la torpeur, la prostration et même parfois des convulsions sont souvent les premières manifestations de l'atteinte cérébrale. Mais on peut se demander si en fait ils ne sont pas simplement dus à l'ictère. On peut observer, en effet, au cours des ictères graves de l'adulte, des signes nerveux analogues, tels par exemple la torpeur ou le coma avec agitation, cris, gémissements, délire, convulsions de l'atrophie jaune aiguë du foie.

Mais les deux signes capitaux qui doivent attirer l'attention et sur lesquels il faut insister, sont :

- le rejet de la tête en arrière, qui devient rapidement irréductible, s'accompagnant
- d'une raideur permanente ou paroxystique des muscles de la nuque et du dos, arc-boutant l'enfant.

Ces signes sont ceux qui, nous l'avons dit, ont attiré notre attention dans notre observation.

Sur ce fond de raideur plus ou moins intense, se produisent des crises convulsives le plus souvent provoquées par les manipulations de l'enfant, mais pouvant survenir aussi sans cause déclenchante apparente. Ces crises sont soit généralisées, réalisant au maximum le tableau classique de l'épilepsie généralisée avec ses phases tonique, clonique, stertoreuse; soit localisées provoquant :

- des tremblements d'une partie ou de la totalité d'un membre ou des extrémités;

- des spasmes des commissures palpébrales ou labiales;
- des secousses des globes oculaires réalisant un nystagmus.

En dehors de ces troubles convulsifs existent :

- des troubles de la déglutition;
- des troubles du rythme respiratoire : tachypnée, respiration irrégulière, parfois même rythme de Cheynes-Stoke ou Küssmaul;
- des troubles du rythme cardiaque.

Ces différents symptômes, attribués par certains auteurs, dont THORLING, à une irritation méningée, ne s'accompagnent ni de tension de la fontanelle, ni de réaction cytologique ou chimique du L. C. R. et sont dus en réalité à l'atteinte des noyaux gris centraux.

L'examen neurologique complet de l'enfant montre en général que les réflexes tendineux et cutanés abdominaux sont normaux. Le cutané plantaire se fait en extension comme il est physiologique à cet âge de la vie. Les pupilles réagissent à la lumière. Le fond d'œil est normal, la sensibilité est intacte. Le reste de l'examen somatique est le plus souvent normal à l'exception toutefois d'une augmentation inconstante de volume du foie et de la rate.

L'examen clinique doit être complété par une P. L. qui ramène un liquide clair ou jaune, normal au point de vue cyto-bactériologique; une lame de sang et des tests sérologiques. Nous verrons plus loin les résultats de ces divers examens.

Ce syndrome clinique peut évoluer :

- soit vers la mort par collapsus cardio-vasculaire, troubles respiratoires, ou infection banale, survenant souvent dans la première semaine de la vie;
- soit vers une survie pouvant durer quelques mois ou même des années.

C'est alors, qu'au tableau d'hypertonie avec opisthotonos et mouvements violents d'hyperextension forcée avec ébauche de rotation céphalique du début, se substitue peu à peu un tableau de choréo-athétose avec hypercinésie facio-linguo-masticatrice. Le tableau clinique de la séquelle d'ictère grave n'est donc pas un syndrome résiduel fixé.

C'est ce tableau précoce qui est apparu dans sa presque totalité chez Alain M...

Ictère nucléaire d'apparition tardive :

Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent parfois que plusieurs mois après la naissance.

L'enfant a présenté dans les premières heures de la vie un ictère intense, foncé, qui s'est prolongé plusieurs semaines et pendant lequel l'enfant poussait mal. Puis peu à peu s'est constitué un état de rigidité extra-pyramidale alors que l'ictère, l'hépatosplénomégalie et l'érythroblastose avaient disparu. L'existence d'une lésion cérébrale importante et extensive devient manifeste, prenant la forme d'un retard psycho-moteur marqué. Parallèlement l'atteinte des noyaux de la base se traduit par :

- une spasmodicité extra-pyramidale;
- des mouvements athétoïdes choréiformes;
- une instabilité caractérielle.

Ces deux formes de la maladie, précoce et tardive, aboutissent donc à un même tableau clinique.

Dans une étude récente, L. LANDE a attiré l'attention sur quelques particularités qui n'avaient pas été décrites chez les survivants d'ictère nucléaire. Elle insiste :

1° sur la fréquence de l'atteinte des différentes paires crâniennes et sur les 8 cas qu'elle rapporte :

- 4 enfants sont sourds;
- 1 enfant est sourd-muet;
- 1 autre a présenté une cécité transitoire.

2° Sur le fait que plusieurs parmi ces 8 enfants ont présenté des signes oculaires traduisant une lésion transitoire ou permanente des noyaux des III^e et VI^e paires, en particulier un strabisme.

3° Sur le terrain assez spécial sur lequel se développe en général les troubles nerveux. Il s'agit en effet de familles dont les sujets semblent posséder un système nerveux particulièrement sensible à des troubles infectieux, toxiques ou émotionnels.

Nous verrons cette notion de terrain plus à fond au chapitre de la pathogénie.

Pour conclure, L. LANDE considère que les manifestations cliniques de la maladie peuvent se répartir en quatre groupes :

- 1) athétose généralisée due à la destruction des corps striés et du *Globus pallidus*;
- 2) syndrome de spasticité persistante due aux lésions des systèmes pyramidaux et extra-pyramidaux;
- 3) ataxie et trouble de l'équilibre suggérant une dégénérescence cérébelleuse;
- 4) diplégie atonique par lésion du tractus extra-pyramidal.

La plupart des malades présentent des intrications de ces quatre tableaux.

Le passage, dans quelques-uns des cas, de la spasmodicité à l'hypotonie, est un fait intéressant à souligner.

Dans tous les cas l'évolution est défavorable, car spontanément elle se fait :

- soit vers la mort immédiate;

— soit vers une survie plus ou moins prolongée mais s'accompagnant d'un retard psycho-moteur important.

Connaissant de tels faits, quelques auteurs ont essayé, ces dernières années, de mettre en évidence chez les idiots un pourcentage d'enfants Rh + avec une mère Rh —, supérieur à ce qu'il est normal de trouver. C'est ainsi qu'en 1946, YANNET et LIEBERMANN ont examiné 350 enfants présentant un coefficient d'intelligence abaissé de 30 %. Ils ont pu faire les examens sanguins de 277 mères. Parmi les 277 enfants correspondants, ils ont :

- 45 mongoliens;
- 33 diplégies spastiques infantiles;
- 36 infections cérébrales ou traumatismes;
- idiotie phényl pyruvique;
- anomalies crânio-faciales;
- sclérose tubéreuse;
- lipoïdose cérébrale.

Sur la totalité, restent 119 enfants non classés. La recherche des groupes Rh a donné les résultats suivants :

	Total	Mère Rh —	Mère Rh — avec enfant Rh +
Contrôle	158	22 (14 %)	12 (7,6 %)
Indifférenciés ..	119	26 (22 %)	19 (16 %)

Il existe normalement 15 % de femmes rhesus négatif, et une femme Rh — a 60 % de chances d'avoir un enfant Rh +.

Dans le lot de contrôle, 22 femmes, c'est-à-dire 14 %, étaient Rh —. On pouvait s'attendre à avoir 13 enfants Rh +, on en a trouvé 12. Ces proportions sont donc normales.

Dans le lot des indifférenciés, 26 mères, c'est-à-dire 22 %, sont négatives. C'est déjà un taux élevé. On

devait s'attendre à trouver 11 enfants positifs, et il y en eut 19. Le pourcentage élevé d'incompatibilité que l'on trouve est important à considérer, et il serait intéressant de pratiquer des recherches sur une plus grande étendue à ce sujet.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Ces examens, quoique indispensables, ne nous retiendrons pas longtemps, car ils ne sont pas particuliers à l'ictère nucléaires, et ne font que traduire l'existence d'une maladie hémolytique du nouveau-né. Nous verrons :

- les formules sanguines;
- la recherche des groupes sanguins;
- les tests hépatiques;
- les réactions sérologiques ordinaires.

Formule sanguine :

1° Dès la naissance :

- Les globules rouges sont en nombre normal.
- Le taux de l'hémoglobine est généralement diminué.
- Le nombre des cellules nucléées est augmenté et atteint 10,000, 30.000 et parfois même plus. Chez le nouveau-né, on peut voir d'une manière physiologique un taux d'érythroblastes atteignant 5 % des cellules nucléées. En cas de maladie hémolytique, ce taux peut atteindre les 2/3 des éléments nucléés. Ces érythroblastes sont de tous types, mais sont surtout des polychromatophiles et des normoblastes.

Les érythrocytes sont altérés.

- La formule blanche est assez modifiée, marquée par une lymphocytose avec un certain degré de myélocytose.

2° Les jours suivants :

— Les globules rouges voient leur nombre diminuer, et souvent dans des proportions importantes, entraînant une anémie intense. Il existe une anisocytose, une poïkilocytose, et dans un très grand nombre de cas le phénomène des « hématies en fuseau ».

— Le nombre des érythroblastes tend à diminuer ou reste stationnaire. Dans les cas malins il augmente fortement.

— Les leucocytes augmentent légèrement.

3° Après l'exsanguino-transfusion, le nombre des globules rouges augmente tandis que les érythroblastes diminuent. La formule sanguine se normalise rapidement.

Nous voyons que les résultats trouvés chez notre enfant correspondent en tous points à ces données.

Il faut signaler qu'il existe quelques cas rares où l'on n'a pas trouvé d'érythroblastose. On ne peut donc éliminer systématiquement le diagnostic de maladie hémolytique sur la seule absence de ce symptôme.

Groupes sanguins :

Connaissant le rôle du facteur rhesus dans l'iso-immunisation, on doit rechercher à quel groupe appartiennent la mère et l'enfant. Généralement la mère est Rh — et son enfant Rh +. Dans quelques cas, on a pu voir la mère et l'enfant être tous deux Rh +, l'incompatibilité étant liée soit à un sous-groupe du facteur Rh, soit encore à un des agglutinogènes A, B ou O.

Ce qu'il importe de savoir aussi, c'est s'il existe dans le sérum de la mère des anticorps, car c'est eux qui sont à l'origine des divers syndromes que l'on peut observer.

Tests hépatiques :

- La bilirubine indirecte est augmentée.
- La bilirubine directe est encore plus augmentée.
- L'ictérus index est presque toujours augmenté.

Ces résultats prouvent qu'il s'agit d'un ictère hémolytique plus que d'un ictère par hépatite.

Autres examens sérologiques :

- Le B. W. est négatif.
 - La calcémie et la phosphorémie sont normales.
 - La protidémie est très souvent abaissée.
-

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Tout ictère survenant dans les vingt-quatre premières heures est pathologique et il faudrait en discuter l'étiologie; mais nous ne retiendrons ici que les tableaux cliniques comportant des manifestations neurologiques et nous les classerons en :

- méningites;
- encéphalites;
- encéphalopathies diverses;

après avoir cité la possibilité d'un tétanos.

1° *Les méningites*, aiguës ou chroniques, seront facilement éliminées grâce à l'existence d'une fontanelle tendue, et surtout d'un liquide céphalo-rachidien nettement pathologique : louche ou franchement purulent, ce liquide présente une hyperleucocytose importante et souvent on peut y mettre en évidence la présence de germes divers. Ce liquide sera prélevé à la fois par ponction lombaire et par ponction ventriculaire.

Nous rapprochons des méningites les hémorragies intra-crâniennes, dues le plus souvent à un traumatisme obstétrical, qui associées à un ictère physiologique et se traduisant par de l'hypertonie, des convulsions, de la torpeur, peuvent faire faire des erreurs de diagnostic. On se basera alors sur l'existence :

- d'une tension de la fontanelle;
- d'un L. C. R. rouge ou xanthochromique;

- d'une lame sanguine normale;
- d'un accouchement laborieux.

2° Nous ne ferons que citer les ENCÉPHALITES à virus divers qui peuvent survenir chez les nourrissons, l'encéphalite syphilitique, la toxoplasmose.

Dans cette dernière affection, le diagnostic sera fait par :

- la radiographie du crâne;
- l'examen du fond d'œil;
- la réaction de neutralisation de A. SABIN.

3° Mais nous nous attacherons davantage aux ENCÉPHALOPATHIES.

Des malformations encéphaliques congénitales ont été rapportées par C. DE LANGE (1933) et NORDGREN (1934). Ces anomalies peuvent peut-être favoriser l'apparition d'ictère nucléaire.

— Il existe une forme de *dégénérescence cérébrale familiale* affectant les noyaux lenticulaires et décrite en 1924 par PATERSON. Un cas analogue a été rapporté par Nora SCHUSTER, en 1925, chez un enfant ayant présenté une amaurose, une anorexie, une idiotie et une diminution de la force musculaire; ces différents signes s'étant développés après trois mois. Ces enfants avaient présenté à la naissance un ictère léger et transitoire, et non pas le type d'ictère grave.

— *L'idiotie amaurotique* est héréditaire et familiale et s'accompagne de lésions caractéristiques du fond d'œil.

— Dans les *dystonies musculaires déformantes de types dégénératif et idiopathique*, DAVISON et GOODHART ont montré que la région la plus atteinte est le striatum. Mais cliniquement le tableau ne ressemble pas à celui de l'ictère nucléaire. Anatomiquement, dans trois cas, on a retrouvé un état marbré du cerveau, et dans un cas, un état fibreux.

— Le « *Status demyelinisatus* » de HALLERWOODEN et SPATZ a été rapproché de l'ictère nucléaire par MEYER et EARL, en 1930, cet état étant constitué par :

- une démyélinisation et une gliose des cellules ganglionnaires de façon symétrique et élective dans le *Globus pallidus*, la substance grise et les noyaux subthalamiques;
- une pigmentation jaune-brun très marquée de ces régions;
- l'absence d'ictère ou de lésions hépatiques dans les antécédents.

— Pour terminer, nous allons voir les rapports de l'ictère nucléaire avec la *maladie de Wilson*. Lors de sa première description en 1912, WILSON pensait déjà à une analogie possible entre ces deux affections. Mais bien que des auteurs comme GUTHRIE, HOFFMANN et HAUSMANN, C. DE LANGE aient montré l'existence possible d'une relation entre elles, personne n'a pu montrer l'identité de ces deux maladies, types des dégénérescences hépato-lenticulaires, et dont il faut actuellement soustraire l'ictère nucléaire.

Dans un travail récent, ANDRÉ a montré que l'atteinte simultanée classique du foie et du système extrapyramidal peut se dissocier au profit exclusif dans certains cas de l'une ou l'autre composante. Il divise alors les 145 cas de dégénérescence hépato-lenticulaire indiscutables qu'il a réunis en quatre groupes.

- 1) Association des lésions cérébrales et hépatiques (cirrhose nodulaire atrophique cliniquement peu apparente) dans la majorité des cas.
- 2) Lésions splanchniques précédant et prédominant dans un nombre notable de cas.
- 3) Les cas de BARNES et HURST, où trois enfants d'une même famille meurent de dégénérescence hépato-lenticulaire avec atteinte nerveuse de

moins en moins nette cliniquement et histologiquement. (Le quatrième enfant présente une cirrhose ascitogène rapidement mortelle, sans lésions caractéristiques du système nerveux.)

- 4) Dans cinq cas existent des lésions caractéristiques du cerveau avec une intégrité absolue du foie.

D'autre part, TURPIN et DUCHÊNE rappellent que de nombreux auteurs, dont ZOLLINGER (1946) rattachent des cas de cirrhose du foie à la maladie hémolytique, insistant sur le développement du tissu hépatique interstitiel dans cette maladie. Ces deux auteurs font observer que seuls les deux cas de HAWKSLEY et LIGHTWOOD, et celui de BESSIS, représentent des cirrhoses chez des sujets atteints d'ictère nucléaire. Si les enfants survivent aux trois premières semaines critiques, les cliniciens ne trouvent d'ordinaire aucune cirrhose du foie dans les contrôles qu'ils peuvent faire ultérieurement. Quand existe une cirrhose, SKELTON et ses collaborateurs pensent qu'elle peut découler d'une stase biliaire prolongée occasionnée par des thrombus biliaires, et leur organisation fibreuse.

On peut donc dire que la coexistence d'une cirrhose hépatique et d'une ictère nucléaire reste exceptionnelle. Quand on la trouve, il semble que la pathogénie de la cirrhose (qu'il s'agisse de troubles consécutifs à l'hémolyse, ou d'obstruction par des thrombus) et les lésions anatomo-pathologiques soient très différentes de celles observées dans la maladie de Wilson.

Pour terminer, voyons rapidement les caractères cliniques qui différencient cette dernière affection :

- il s'agit d'une maladie héréditaire (alors que le caractère familial de l'ictère nucléaire ne découle d'une transmission héréditaire, que par l'intermédiaire d'une iso-immunisation;

- c'est le plus souvent une maladie de l'adulte dont on ne retrouve pas d'antécédents dans l'enfance;
- la cirrhose hépatique est constante;
- il existe un anneau vert péri-cornéen dit anneau de Kayser-Fleischer;
- à l'autopsie, les lésions cérébrales sont strictement localisées aux noyaux gris centraux;
- le pourcentage de malades possédant un groupe Rh + alors que leur mère est Rh —, n'est pas supérieur à ce qu'il est dans les conditions ordinaires.

Il s'agit donc bien là de deux maladies différentes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions essentielles sont celles qui touchent le cerveau. Celles trouvées au niveau des autres organes ne sont pas liées à l'ictère nucléaire mais à l'ictère grave ou à l'infection surajoutée, aussi ne nous y arrêterons-nous pas longuement.

Nous verrons tout d'abord l'examen anatomo-pathologique complet de notre observation, puis nous ferons l'étude générale des lésions.

EXAMEN ANATOMIQUE D'ALAIN M...

EXAMEN MACROSCOPIQUE.

Abdomen : à l'ouverture, on trouve un liquide d'ascite peu abondant. Les organes sont d'aspect normaux :

Foie : 180 gr.

Rate : 12 gr.

Rein : rien à signaler.

Capsules surrénales déjà nécrosées (l'autopsie a été faite huit heures après la mort).

Thorax : poumons et cœur normaux.

Cerveau : œdème de l'hémisphère gauche avec circonvolution élargie et mal dessinée.

Cervelet et bulbe d'apparence normale.

Il n'existe aucune pigmentation spéciale (les coupes ont été faites après sept jours de formolage).

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Foie : œdème intertrabéculaire prédominant à la périphérie des lobules. Dans certaines régions on voit de très nombreux amas de polynucléaires souvent altérés qui truffent le parenchyme hépatique de multiples micro-abcès envahissant et détruisant, en certains points, les cellules nobles. Pas de sclérose. Pas de cirrhose. Mais foie infectieux typique.

Rate : elle est hémorragique. De nombreux corps de Malpighi présentent un aspect de centre germinatif, souvent encombrés de débris pigmentaires. Un anneau conjonctif cerne presque tous les corpuscules de Malpighi. La pulpe rouge est très riche en tissu conjonctif.

Reins : congestion de la médullaire. Dans le fragment examiné, on trouve deux micro-abcès du tissu interstitiel de la région corticale.

Surrénales : hyperhémie de la médullaire.

Toutes ces altérations font penser à une septicopyohémie.

⁴ Cerveau (*méninges*) :

La coloration a été faite au Nissl et au Logez.

1° Infiltration méningée avec léger œdème.

La distribution de cette infiltration est tout à fait particulière, car elle montre une série de cellules à type monocytique ayant probablement leur origine dans les cellules endothéliales arachnoïdiennes, celles-ci ayant subi une transformation en cellules phagocytaires. On voit encore quelques restes très rares de cellules à type lymphocytaires et polynucléaires qui

restent comme témoin d'une infiltration antérieure beaucoup plus intense.

2° Les vaisseaux apparaissent engorgés, bourrés de débris d'hématies lysées.

Ecorce cérébrale.

Première couche : on observe quelques cellules marginales qui montrent des noyaux œdématiés avec groupement de la chromatine en gros blocs. Le même aspect morcelé se répète sur la plupart des noyaux de cette couche, surtout en ce qui concerne la névroglie.

Deuxième couche : *granuleuse externe* : les lésions cellulaires sont ici très importantes. La fonte protoplasmique est tellement intense qu'on se croirait au niveau de la couche granuleuse du cervelet. La raréfaction cellulaire est donc très marquée. Dans l'ensemble, on peut décrire un aspect « lavé » de toute l'écorce.

Il n'y a ni prolifération gliale, ni figure de neurophagie, ni glie monstrueuse. Il n'y a pas non plus de désintégration en grappes du type Bouscaïno.

Troisième couche : les lésions sont davantage marquées. La raréfaction cellulaire est encore plus considérable que dans les couches décrites et la liquéfaction des noyaux cellulaires atteint ici son maximum.

La plupart des cellules pyramidales sont réduites à un noyau fantôme qui renferme quelques grains de chromatine.

Les éléments de la glie, un peu plus résistante, évoluent dans deux sens : les uns, et ce sont les plus nombreux, montrent des noyaux rares, gonflés, avec chromatine disposée en une série de tout petits grains.

Les autres noyaux évoluent vers une atrophie avec ratatinement et pycnose. Les nucléoles sont pâles.

Par endroit, les vaisseaux apparaissent bourrés de débris cellulaires hématiques sans aucune réaction

périvasculaire. Tout autour, les lésions cellulaires ne sont guère plus importantes qu'ailleurs. Les parois des vaisseaux ne montrent pas d'altération. Il existe une congestion des petits vaisseaux.

Substance blanche.

Ici aussi existe une congestion vasculaire intense avec engorgement des vaisseaux.

Les éléments gliaux sont tout à fait normaux. On note quelquefois l'existence d'un œdème des oligodendrocytes.

Myéline : rien à signaler.

Noyaux gris centraux.

1° *Globus pallidus* : à nouveau congestion vasculaire. Léger œdème endothélial. Disparition complète de toutes les cellules neuro-ganglionnaires qui ne laissent aucune trace réalisant ainsi de larges déserts cellulaires peuplés seulement de quelques rares noyaux névrogliques de nature microgliale. Cette microglie prend des formes des plus bizarres et des plus variées : triangulaires, tordues, en massues, et même godronnées. Le reste des éléments névrogliques est normal; il y a donc atteinte de la seule microglie.

2° *Putamen* : les lésions cellulaires sont exactement superposables à celles du *Globus pallidus*. On ne répètera donc pas ici la description de toutes les images de déserts cellulaires, de fonte massive des aires ganglionnaires, ou de conservation à peu près normale de la névroglie.

Dans l'ensemble, les lésions frappent par leur étendue et leur intensité.

Il faut noter une congestion vasculaire vraiment remarquable, tous les vaisseaux étant remplis d'hématies laquées qui obstruent leur lumière. Toutes les hématies sont atteintes. Par contre, il existe une inté-

grité absolue des parois vasculaires : on ne trouve aucun œdème de la gaine de Virchow-Robin.

3° *Thalamus* : au niveau du noyau interne, les cellules sont moins altérées : les lésions sont réduites à une tuméfaction aiguë et leur aspect permet de penser qu'elles se sont réparées après la catastrophe. Il en est de même des noyaux hypothalamiques.

Astrocytes, microgliocytes, oligodendrocytes, montrent une structure tout à fait normale.

4° *Corps de Luys et zona incerta* :

Au niveau du corps de Luys, bien que la dégénérescence des cellules soit considérable, le protoplasme conserve pourtant une affinité tinctoriale supérieure à celle des autres régions. Mais, fait assez surprenant, on trouve à ce niveau des figures indéniables de neuronophagie.

Il faut noter aussi une légère prolifération microgliale avec un œdème considérable de ces éléments. On peut surprendre parfois des formes bizarres des noyaux microgliaux traduisant la mobilisation de ces éléments.

5° *Noyau rouge* : les altérations cellulaires sont du même type que celles déjà décrites quant à leur caractère histologique. Mais il faut remarquer :

- l'étendue des lésions (sur cinq cellules, quatre ont disparu) ;
- les figures de neuronophagie qui aboutissent en plusieurs régions à des « coffin formation ».

La microglie montre ici aussi des formes améboïdes (ou migratrices). La congestion vasculaire est intense comme partout ailleurs.

6° *Locus niger* : on note une très discrète extravasation sanguine. Quant aux cellules elles-mêmes, elles sont dépourvues de pigments mais ont résisté davantage à l'agent nocif.

7° *Protubérance* :

Les noyaux du trijumeau sont sensiblement normaux.

Dans la substance réticulaire, les altérations sont minimales; il existe seulement quelques figures d'atrophie, éparses çà et là.

8° *Les noyaux du pont* sont normaux. Pas d'altérations, hormis quelques images de dégénérescence œdémateuse, mais infiniment moins importantes que dans les autres régions.

9° *Bulbe* : les cellules olivaires sont assez bien conservées dans toute leur étendue. On pourrait peut-être décrire une légère tuméfaction d'égale intensité dans les portions néales et palléales.

Il en est de même pour les parolives internes et externes.

Les noyaux de la substance réticulée du bulbe sont davantage altérés : à côté des figures de liquéfaction et de dégénérescence avec fissuration et vacuolisation du corps cellulaire, on trouve quelques figures d'atrophie granuleuse. Il faut noter à ce niveau l'abondance des oligodendrocytes ayant un aspect particulier traduisant l'activité myélisante à ce niveau (glie de myélinisation).

Présence ici des éléments déjà décrits, c'est-à-dire :

- la congestion vasculaire;
- la prolifération microgliale.

Cervelet :

1° *Ecorce* : les méninges sont infiltrées, ressemblant à celles du cerveau.

La couche externe des grains persiste, ce qui est normal chez un nourrisson.

Il n'y a rien à signaler au niveau de la couche moléculaire.

Les cellules de Purkinje sont très altérées. On observe par endroit leur disparition et la plupart de celles qui restent sont réduites à des fantômes cellulaires parfois à peine décelables. Par contre, d'autres évoluent vers une tuméfaction aiguë avec coloration anormale des prolongements dendritiques, fissuration du protoplasme, et disparition de la chromatine nucléaire.

Il n'y a rien à signaler au niveau de la couche des grains.

2° *Noyaux dentelés* : il existe ici une raréfaction cellulaire intense avec vacuolisation des éléments nobles. Par endroit, la cellule est réduite à une tache d'aspect marbré où toute distinction entre corps et noyau cellulaire est impossible.

3° Dans l'axe blanc des lamelles cérébelleuses, on constate seulement une intense congestion vasculaire.

ETUDE GENERALE

Les lésions que nous avons observées se retrouvent dans tous les cas d'ictère nucléaire qui ont été rapportés et examinés. Mais on peut voir d'autres altérations, liées pour la plupart à la maladie de Pfan-nestiel.

Le foie est inconstamment augmenté de volume et peut présenter à sa surface de petites hémorragies. Histologiquement, on peut y voir trois ordres de lésions :

— une dilatation considérable de tous les capillaires sanguins qui sont bourrés de globules rouges et en particulier d'érythroblastes;

— des foyers d'hématopoièse, constitués par des îlots érythroblastiques paraissant enchassés entre les

cellules hépatiques, et bordés de cellules de Küpfer hyperplasiées où les mitoses sont très nombreuses et aboutissent à de proérythroblastes;

— des altérations des cellules hépatiques, mais généralement peu importantes, car il s'agit plus d'un ictère par hémolyse que d'un ictère par hépatite. Mais il existe surtout une surcharge biliaire intense.

A côté de ces lésions, WIENER et ABT auraient observé la présence de thrombus biliaires obstruant les canalicules.

L'ensemble de ces troubles sont observés quand l'enfant meurt dans les tous premiers jours de la vie. Si l'enfant survit quelques mois, ils peuvent avoir à peu près complètement disparu, et être remplacés par quelques signes de dégénérescence graisseuse.

Quelques auteurs enfin ont rapporté l'existence d'une cirrhose, mais ces cas de fibrose sont exceptionnels et nous avons vu, en ce qui nous concerne, qu'il n'y en avait pas trace.

La rate est souvent hypertrophiée. Microscopiquement, existe une fibroblastose hyperplasique avec atrophie des îlots lymphoïdes. Les îlots érythroblastiques sont peu nombreux. Les capillaires sont dilatés et bourrés d'érythroblastes. La surcharge pigmentaire est intense.

A un âge plus avancé, ce sont la fibrose et la réticulose qui vont dominer.

Les poumons sont en général normaux. Cependant, il faut signaler les cas rapportés par VAUGHAN (en 1946) qui, pratiquant 23 autopsies d'enfants morts de maladie hémolytique, en a trouvé 13 chez lesquels existaient des hémorragies pulmonaires en foyer. Or 12 de ces enfants présentaient un ictère nucléaire typique et le dernier avait un cerveau décoloré avec une pigmentation jaune mais sans localisation aux noyaux

gris. VAUGHAN émet l'hypothèse suivante : les lésions de la moelle et des noyaux de la base entraînent des troubles dynamiques de la respiration. Ceux-ci, accompagnés d'une tendance au saignement, finissent par entraîner des hémorragies au niveau des poumons.

Le tube digestif est ordinairement d'aspect normal. Deux faits pourtant ont été signalés dans quelques cas :

— la transformation des plaques de Peyer et des follicules lymphoïdes en zones d'érythropoïèse (PORTER) ;

— une modification de la muqueuse intestinale qui est congestionnée, hyperémiée, avec de petites hémorragies, des érosions ou même des ulcérations ponctiformes (surtout au niveau de l'estomac et du duodénum). L'origine nerveuse de ces lésions a été invoquée. Pour YLPPO, il faudrait la rechercher dans l'élimination des sels biliaires par le tube digestif.

Le système nerveux est celui qui présente les altérations essentielles au cours de l'ictère nucléaire, et nous l'étudierons plus en détails que les autres organes.

A l'ouverture de la boîte crânienne, les méninges apparaissent soit normales, soit hyperémiées avec, à leur surface, des veines dilatées et particulièrement visibles, notamment au niveau des sinus dure-mériens.

Le L. C. R. est parfois jaune, donnant au cerveau une teinte jaune-verdâtre uniforme ; mais très souvent il est clair et la surface cérébrale ne présente aucune anomalie.

A la coupe du cerveau, de consistance normale, on note dans quelques cas :

— des ventricules latéraux un peu dilatés, ce qui fait penser qu'il existerait peut-être une hydrocéphalie légère ;

— des parois des III^e et IV^e ventricules qui semblent épaissies comme si l'épendyme était de minceur moindre qu'à l'état normal.

Mais ce qui frappe d'emblée, c'est la coloration jaune coing, safran, alberge, du névraxe, coloration plus accentuée dans certaines régions. La substance blanche est toujours indemne de pigmentation et ce sont les zones de substances grises qui seules sont atteintes. L'écorce, quand elle n'est pas normale, ne présente qu'une coloration faible et inégale. Par contre, on observe une forte coloration jaune des cornes d'Ammon, des corps de Luys, du pied de l'hippocampe et surtout des noyaux d'origine des nerfs crâniens.

Au niveau des noyaux gris centraux, la répartition de la teinte jaune est inégale, celle de la tête du corps strié étant peu marquée alors que celle du putamen, du noyau coudé, et du noyau lenticulaire est très accentuée, ainsi que celle des corps mammillaires.

Le cervelet est très souvent coloré, surtout au niveau des noyaux dentelés et de quelques régions du cortex cérébelleux.

Dans le bulbe, ce sont surtout les noyaux des nerfs sensitifs qui sont atteints. Enfin, cet ictère peut s'observer aussi dans les cornes antérieures de la moelle, et dans l'hypophyse.

Dans tous les examens anatomiques rapportés, il est intéressant de voir que ces lésions sont bilatérales et symétrique.

Signalons tout de suite que cette pigmentation diminue progressivement au cours de l'évolution et lorsque l'autopsie est faite chez des enfants ayant survécu plusieurs mois ou même plusieurs années, on ne la retrouve plus. Mais les altérations cellulaires sont localisées à ces mêmes régions.

Histologiquement, les signes essentiels sont :

— la dégénérescence cellulaire allant jusqu'à la cytolyse complète des cellules atteintes qui se teintent en jaune;

— la pigmentation des tissus interstitiels.

Les cellules ganglionnaires sont ou non touchées. Dans ce dernier cas, elles sont soit gonflées avec des contours mal définis, des noyaux et des nucléoles indistincts, un cytoplasme très acidophile, soit ratatinées, repliées sur elles-mêmes. La nécrose est plus ou moins avancée et les noyaux plus ou moins pycnotiques. Certaines zones deviennent véritablement acellulaires. D'autres cellules, par contre, indemnes quant à leur structure, présentent une forte imprégnation biliaire. D'autres ont seulement des prolongements moins nombreux et moins ramifiés que normalement.

La myéline est souvent réduite en petites boules imprégnées de bile ou ayant fixé des cristaux de bilirubine. Mais il faut tenir compte du fait que chez un nouveau-né normal la myéline est encore irrégulièrement et incomplètement formée. Dans certaines régions, il existe une dymyélinisation complète.

La pigmentation existe dans les corps protoplasmiques et les prolongements des cellules nerveuses, ainsi que dans le milieu interstitiel. Le pigment est probablement incorporé dans les substances lipoides et dans la myéline des faisceaux nerveux. L'importance de la pigmentation n'est en rien parallèle au degré de nécrose des cellules et c'est ainsi que l'on trouve :

— des cellules à structure intacte et présentant une coloration intense.

— des cellules entièrement nécrosées et sans pigment.

L'imprégnation biliaire est réalisée :

— soit par des pigments dissous dans la cellule;

— soit par des aiguilles de bilirubine, principalement dans les vaisseaux sanguins (ORTH) ;

— soit par des cristaux rhomboïdes d'hématoïdine.

Le tissu interstitiel présente assez souvent une réaction scléreuse plus ou moins modérée. Les dépôts de pigment y sont en général très abondants, et l'on y trouve de grands phagocytes mononucléés.

Il existe souvent une prolifération microgliale, principalement des noyaux caudés et du putamen.

Nous voyons par la comparaison du cas d'Alain et de l'étude générale que notre examen anatomique confirme le diagnostic d'ictère nucléaire, diagnostic qui par la seule clinique était déjà certain.

Les localisations des lésions expliquent ainsi :

— l'hypertonie par atteinte des noyaux gris et libération de la rigidité spinale;

— les convulsions par une excitation périphérique extérieure libérée par atteinte des centres supérieurs;

— les mouvements athétoïdes par altération des corps striés;

— les troubles de la déglutition par la localisation sur les noyaux bulbaires du glosso-pharyngien et du spinal;

— les troubles respiratoires par l'atteinte bulbaire et thalamique;

— les troubles oculaires par les lésions des paires crâniennes;

— l'irrégularité thermique par des altérations des noyaux infundibulo-mammillaires, région où on localise l'origine de la thermo-régulation. Il faut noter que dans notre observation ces troubles thermiques semblent surtout liés à une septico-pyohémie.

PATHOGÉNIE

Tous les auteurs qui se sont intéressés à l'ictère nucléaire se sont efforcés d'en donner une explication pathogénique. Les points intéressants à considérer sont :

- le retentissement cérébral de lésions hépatiques;
- la nature du pigment;
- les lésions cellulaires;
- le rôle favorisant de certains facteurs.

Le retentissement cérébral de lésions hépatiques a été réalisé expérimentalement par différents auteurs dont FITZGERALD, GREENFIELD et KOUNINE, en 1939, rapportent les travaux.

— FUSCH, après avoir pratiqué une fistule d'Eck, utilise la guanidine comme poison hépatique, et obtient des lésions cérébrales qui lui font conclure que le foie par lui-même est capable de produire des troubles nerveux.

— POLLAK, qui a étudié les cerveaux, a noté une véritable inflammation des cellules ganglionnaires sans localisation distincte ou circonscrite.

— MELLA, en pratiquant des injections intra-péritonéales de manganèse chez le *Macacus rhesus*, a provoqué des lésions localisées au putamen et au noyau caudé. Dans ces régions, les neurones étaient pycnotiques et beaucoup avaient perdu leurs noyaux. Quelques zones disséminées étaient le siège d'une légère gliose

avec démyélinisation. Bien que les injections aient été faites intra-péritonéales, deux des animaux ont présenté, à côté des lésions cérébrales, une fibrose hépatique avec hémorragies du parenchyme. Foie et cerveau étant les deux seuls organes où l'on puisse trouver des altérations.

— CRANDALL et WEIL ligaturent la voie biliaire principale et installent une fistule d'Eck chez des rats. Ils obtiennent ainsi des lésions constantes des corps striés. Dans un cas ils ont pu voir aussi des lésions de la corne d'Ammon et des noyaux dentelés.

Bien que chez le chien on ne soit pas arrivé à obtenir de lésions constantes et localisées, il semble bien d'après ces expériences qu'il existe des liens étroits entre les lésions hépatiques et celles du cerveau. Il n'est donc pas étonnant de voir survenir des troubles nerveux chez des enfants ayant présenté un ictère grave à la naissance, même si cet ictère guérit par la suite.

La nature du pigment est restée imprécise assez longtemps, car les organes d'enfants atteints d'ictère nucléaire prennent, quand on les conserve dans une solution de formol ou de sublimé, une teinte jaun-brun et non pas verte comme les tissus ordinairement imprégnés de pigments biliaires. De ce fait, certains auteurs ont conclu que la substance colorante de l'ictère nucléaire était différente de celle des ictères banaux.

En fait, les expériences réalisées par R. DAY à New-York semblent montrer qu'il s'agit bien de bilirubine.

Avec ses collaborateurs, cet auteur a réalisé l'imprégnation d'un hémisphère du cerveau de rats en lésant la région par les rayons X, et obtient un ictère par occlusion du canal cholédoque et des injections intra-veineuses de bilirubine.

Il a fait de plus des expériences « in vitro » sur des cerveaux humains, montrant que la persistance de

la coloration jaune après fixation par la formaldéhyde, si caractéristique de l'ictère nucléaire, peut être reproduite en imprégnant ces cerveaux par de la bilirubine. Cette persistance de la couleur jaune n'est pas due à un pigment particulier mais semble plutôt résulter d'une résistance à l'oxydation de la bilirubine quand celle-ci imprègne la substance cérébrale.

Tout le monde est d'accord actuellement pour dire qu'il s'agit bien de bilirubine.

Les lésions cellulaires ont donné lieu à des discussions nombreuses pour savoir si elles étaient primitives ou econdaires à l'imprégnation biliaire. Voyons à ce sujet l'opinion des premiers auteurs ayant étudié la question.

— Pour ORTH, la nécrose est créée par les sels et les pigments biliaires; mais ce n'est que secondairement que le cerveau s'en imprègne.

— SCHMORL pense que la concentration des pigments dans les zones de nécrose est due à des lésions vasculaires : hyalinisation des parois des vaisseaux produite par une toxine (peut-être la bile elle-même) ou une thrombine.

— PFALTZER invoque l'atteinte par un agent microbien (le coli surtout) des cellules ganglionnaires, de sorte qu'elles deviennent plus perméables au pigment biliaire. Celui-ci est soluble dans les graisses et les cellules atteintes présentent une dégénérescence graisseuse.

— HART suppose qu'une intoxication ou une atteinte analogue provoque une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires qui s'imprègnent alors de ce colorant biliaire. Il est possible que la bile ou une toxine inconnue lèse d'abord les gaines myéliniques permettant alors une atteinte plus facile des cellules ganglionnaires.

— Pour THORLING, la dégénérescence cellulaire précéderait aussi la pigmentation. Il pense que des convulsions, une chute de la pression artérielle, une paralysie respiratoire peuvent en être l'origine.

— BENEKE propose plusieurs hypothèses :

— l'apparition post-mortem de l'ictère nucléaire, les cellules s'imprégnant de la substance colorante venue du liquide céphalo-rachidien, surtout dans les régions déclives, grâce à une affinité du protoplasme de ces cellules pour le colorant;

— l'atteinte, pendant la vie, des zones d'absorption intense du cerveau par le colorant biliaire;

— l'action d'autres substances que le pigment biliaire; celui-ci serait retenu en même temps et d'une manière encore plus intense après la nécrose cellulaire. Ces autres substances pourraient être des toxines produites par un métabolisme particulier aux premiers jours de la vie : action sur l'encéphale des acides biliaires, ou de l'acide urique, ou de poisons endogènes en rapport avec une activité hépatique exagérée;

— une ischémie réflexe du système nerveux ou un traumatisme obstétrical entraînant une nécrose.

— BENEKE résume alors comme suit les trois vues pathogéniques principales :

— tropisme particulier des pigments biliaires pour les cellules ganglionnaires résultant en leur nécrose;

— lésion primitive des cellules par des substances telles que les sels biliaires, puis pigmentation secondaire;

— atteinte des cellules par ischémie ou traumatisme, et pigmentation secondaire.

Vers 1930, l'opinion est presque unanime sur la

chronologie du processus pathologique et admet une atteinte primitive des cellules nerveuses avec imprégnation secondaire par les pigments biliaires apportés par voie sanguine.

Mais reste posée la question de savoir pourquoi les lésions se localisent sur les noyaux gris centraux.

SPIELMEYER, en 1930, explique ce fait de la manière suivante : les noyaux de la base, principalement les corps striés et la corne d'Ammon ont une vascularisation relativement pauvre. On peut donc penser qu'ils sont les premiers touchés au cours d'affections s'accompagnant d'anémie ou de troubles de la circulation sanguine au niveau du cerveau. Ces noyaux de la base, normalement riches en fer et en calcium, sont les régions le plus souvent atteintes au cours d'une anémie cérébrale, comme on le constate dans les intoxications par l'oxyde de carbone, l'anhydride carbonique ou la morphine. Un trouble circulatoire minime peut donc expliquer l'atteinte élective des noyaux gris du cerveau.

Les choses en étaient restées là quand fut faite la découverte du facteur rhesus. De nouvelles hypothèses sont alors soulevées.

— VAUGHAN pense que l'atteinte vasculaire est à la base des lésions de l'ictère nucléaire en raison du fait que les régions atteintes sont celles où existe une circulation sanguine relativement faible, comme nous venons de le voir. L'atteinte de l'endothélium vasculaire serait due à une action directe par les anticorps Rh ou par les produits de l'hémolyse intra-vasculaire. L'œdème de l'érythroblastose fœtale résulterait d'une augmentation de la perméabilité capillaire lors d'une anoxie tissulaire.

— BROMAN conclut, d'expériences faites avec le bleu trypan, colorant qui se comporte vis-à-vis de l'endothélium vasculaire comme la bilirubine, que l'atteinte

vasculaire primitive est indispensable pour qu'on puisse voir une imprégnation du tissu cérébral; les lésions des seules cellules nerveuses étant insuffisantes pour provoquer une coloration de ces mêmes cellules.

— KING, par contre, pense que l'atteinte du tissu cérébral est essentielle lors de la coloration par le bleu trypan, les modifications vasculaires n'étant que secondaires.

On connaît des anticorps qui diffusent au travers de la barrière hémato-encéphalique.

Or BOORMAN et DODD ont montré que le facteur rhesus est présent dans tous les tissus, bien qu'en faible quantité en comparaison des agglutinogènes A et B. Il est alors permis de penser que les cellules du cerveau soient lésées par les agglutinines anti-Rh qui ont traversé cette barrière. Dans ce cas, on ne s'explique pas pourquoi les globules rouges Rh + de l'enfant ne protègent pas le cerveau de cette atteinte locale, à moins d'admettre que les globules rouges de certains enfants ont une capacité d'absorption des anticorps Rh diminuée, ou que ces anticorps ont un tropisme égal ou même supérieur pour d'autres tissus.

Il est possible que l'exposition des tissus érythro-poïétiques fœtaux, durant la grossesse, à de petites quantités d'agglutinines anti-Rh puisse altérer le mécanisme d'élaboration du facteur Rh, si bien qu'à terme, certains érythrocytes ne réagissent plus à l'anticorps maternel. Celui-ci peut alors aller se fixer sur d'autres tissus et en particulier sur le tissu cérébral.

Il existe une théorie rendant la destruction des érythrocytes responsable des lésions nerveuses. Il se créerait un déséquilibre entre la destruction et la régénération des globules rouges entraînant une diminution d'apport d'oxygène au niveau des neurones. Il en résulterait alors une atteinte permanente de ceux-ci. Il faut admettre que la destruction globulaire s'effectue à une

période de la vie fœtale où l'organe futur et définitif de l'hématopoïèse (la moelle osseuse) ne peut parer à une destruction continue. Quand se sera établie une régénération compensatrice des pertes, les neurones ne pourront plus être lésés; mais il existera déjà un degré plus ou moins important de destruction.

C'est donc seulement quand les anticorps maternels sont produits à un taux suffisant, et cela relativement tôt au cours de la grossesse, que l'on verrait survenir un ictère nucléaire.

Enfin, WIENER et BRODY ont émis en 1946 une théorie séduisante que nous allons exposer. Nous rapporterons ensuite les objections qui lui ont été faites par différents auteurs.

Le simple fait que la mère est rhesus négatif et l'enfant rhesus positif, est insuffisant en lui-même pour créer des troubles. Il faut pour cela qu'existent dans le sang de l'enfant des anticorps venant de sa mère et réagissant sur les globules rouges. Les anticorps existant sont de deux sortes : uni et bivalents. On a soulevé l'hypothèse que la nature de la maladie provoquée dépende du type d'anticorps en cause, car pratiquement dans tous les cas d'ictère nucléaire, ce sont les bivalents qui ont été retrouvés. Ces agglutinines traversent le placenta, au moment du travail principalement, provoquent une agglutination des globules dans les vaisseaux et de là un thrombus qui va s'arrêter là où la circulation sanguine est ralentie. D'où la possibilité d'observer des hémorragies pulmonaires; une augmentation de l'ictère hépatique; une stimulation de la formation des érythroblastes, même en l'absence d'anémie, due à la présence de thrombus dans la moelle osseuse; des lésions et une destruction du tissu nerveux qui prend alors le pigment.

Trois autopsies d'ictère nucléaire viendraient à l'appui de cette théorie.

Pour WIENER, les anticorps univalents, ou anticorps bloquants, plus petits que les bivalents, traversent le placenta plus précocément au cours de la grossesse et provoquent une anémie hémolytique, ou un œdème fœto-placentaire, mais pas de lésions neurologiques, les globules rouges n'étant pas agglutinés et ne formant donc pas de thrombus.

LÉVINE attaque fortement cette conception :

1) si la formation de thrombus dans les vaisseaux est due à une réaction anticorps spécifique, on devrait retrouver de telles lésions dans beaucoup d'autres organes et, en particulier, au niveau des reins, or on n'a décrit au cours de cette maladie ni anurie, ni oligurie, ni lésions autres que des foyers d'hématopoièse;

2) d'autre part, l'ictère nucléaire devrait s'associer exclusivement à l'érythroblastose fœtale. Or FARBER a observé des cas sans érythroblastose;

3) des travaux entrepris sur 55 cas pour essayer de trouver des thrombus dans le cerveau sont restés négatifs;

4) si le thrombus représentait la lésion spécifique de l'ictère nucléaire, on devrait s'attendre à l'existence de liens étroits entre cette maladie et la présence d'anticorps Rh chez la mère. Or l'ictère nucléaire est relativement rare, tandis que l'on trouve des agglutinines chez plus de 50 % des mères, après l'accouchement, et il n'existe aucune relation avec le taux de ces anticorps;

5) dans certains cas la mère ne possédait que des anticorps bloquants; et l'idée que ceux-ci ont une taille inférieure aux bivalents, n'est qu'une pure hypothèse, le passage au travers du placenta pouvant dépendre de la charge électrique plus que de la taille.

Le Docteur Joseph GLOBUS ajoute une objection de plus à celles de LÉVINE : pour établir l'existence d'une

lésion cérébrale par obturation vasculaire, il est nécessaire de montrer l'existence de phénomènes réactifs autour de ce vaisseau. Le cerveau est particulièrement sensible à l'obturation des vaisseaux; il se fait une réaction périphérique immédiate se traduisant par l'accumulation de macrophages, etc., et la formation d'une gliose. Or dans les cas présentés par WIENER, il n'existait aucun phénomène réactionnel évident et en son absence, on ne peut accepter la réalité de cette théorie.

En réponse à ces objections, WIENER précise que :

1) le placenta joue le rôle d'un filtre électif vis-à-vis de certains anticorps; il laisse passer les bloquants et pas les bivalents, ce qui explique d'une part le parallélisme entre le taux des anticorps et la gravité de la maladie de l'enfant dans le cas des anticorps univalents, et d'autre part le non-parallélisme dans les syndromes dus aux bivalents;

2) les faits, rares, d'ictère nucléaire dus à des anticorps bloquants peuvent s'expliquer par un phénomène de déshydratation. En effet, si l'enfant se déshydrate brusquement et fait de la fièvre, le taux de ses protides sanguins augmente considérablement. Il se forme un agrégat colloïdal de protéines plasmatiques qui agglutine les globules rouges. Il se crée alors les mêmes thrombus que dans l'agglutination ordinaire. En empêchant l'enfant de se déshydrater, on peut donc empêcher certains cas d'ictère nucléaire.

Cette théorie de WIENER, pour si intéressante qu'elle soit, n'a été confirmée par personne, et BESSIS, dans ses observations, n'a jamais constaté la présence de thrombus. Dans l'observation que nous avons rapportée, nous avons vu que les vaisseaux étaient gorgés de débris hématiques, mais il ne s'agissait pas de thrombus.

On peut donc résumer de la manière suivante ces dernières théories :

- atteinte primitive de l'endothélium vasculaire par les anticorps Rh, avec atteinte et pigmentation cellulaire secondaire;
- atteinte primitive de la cellule même par des anticorps Rh ayant traversé la barrière hémato-encéphalique;
- anoxie des neurones puis altération, due à la destruction globulaire alors que l'organisme fœtal est incapable de réparer les pertes;
- formation du thrombus vasculaire. Cette dernière théorie étant très peu probable.

Rôle de certains facteurs.

Depuis longtemps l'idée qu'un développement anormal du cerveau puisse être un facteur prédisposant à la localisation des lésions sur les noyaux gris, a été émise. Et il faut retenir les cas de BIEMOND et CREVELD en particulier, qui ont trouvé, dans les deux cas qu'ils ont rapportés, une hypoplasie du corps calleux. De telles anomalies ont été signalées par d'autres auteurs.

L'immatunité du cerveau ou des tissus cérébro-vasculaires peut jouer un rôle. Expérimentalement, FRIEDMAN (1942) a montré chez de jeunes souris que certaines substances traversent l'endothélium vasculaire du cerveau, alors que chez les souris adultes elles ne passent pas. De même, FROHLICH et MINSKY ont provoqué des convulsions chez de jeunes rats en leur injectant de la bilirubine, alors que les rats adultes ne présentaient aucun accident.

L. LANDE enfin, pense qu'en dehors d'une allergie maternelle Rh, on peut trouver un facteur héréditaire constitutionnel. Elle se base pour cela sur le fait que

dans certaines familles, lorsque survient un agent infectieux, toxique, ou émotionnel, les sujets répondent tous par une localisation nerveuse. Ce sont des familles dont les enfants feront une poliomyélite, une méningite, des convulsions au cours d'un état fébrile, et dont les adultes, souvent intelligents, ont une forte personnalité. A l'appui de cette constatation, elle rapporte quelques observations :

- 3 frères et sœur, au cours d'une infection respiratoire font tous 3 une méningite séreuse;
- au cours d'une poliomyélite, 2 frères vont présenter le type bulbaire de la maladie, ce qui est rare;
- chez 3 frères et sœurs existaient :
 - un mongolien;
 - une encéphalite post-diphtérique;
 - une dystrophie crânienne.

On retrouve dans les antécédents familiaux des cas publiés d'ictère nucléaire, des cas analogues :

Dans une des familles de BENEKE, 3 enfants sur 5 sont morts de convulsions.

— PFANNENSTIEL a observé 2 cas typiques d'ictère nucléaire dans une famille où 3 enfants ont fait un ictère grave.

— Sur 4 cas d'érythroblastose dans une même famille, THORLING en a trouvé 3 avec des signes cérébraux.

— ZIMMERMANN et YANNET rapportent l'histoire suivante : un premier enfant présente une hydrocéphalie avec spina bifida et meurt de convulsions au cinquième jour. Les 3 enfants suivants font un ictère grave dont 2 avec signes typiques d'ictère nucléaire.

Enfin, dans ses propres observations, L. LANDE a retrouvé : une mère éclamptique chez l'un; un père qui a fait une dépression nerveuse quand il s'est rendu

compte que son enfant était anormal, la mère ayant présenté des troubles mentaux transitoires, chez un autre; un frère mongolien dans un autre cas; 2 cas d'ictère nucléaire dans une même famille; un frère mort de méningo-encéphalite dans une autre.

Ces faits sont intéressants à noter et il serait nécessaire de pouvoir les confirmer ultérieurement.

A l'heure actuelle, nous ne pouvons donc donner aucune explication pathogénique absolue. Peut-être la déglobulinisation entraîne-t-elle une hémossidérose qui à son tour altère le fonctionnement physiologique du cerveau. Peut-être existe-t-il une affinité particulière du sérum maternel pour les tissus nerveux, l'incompatibilité Rh étant non seulement humorale mais aussi tissulaire.

TRAITEMENT

Jusqu'à la découverte de l'origine de l'ictère nucléaire, on ne possédait aucun traitement actif, que ce soit préventif ou curatif. On utilisait de petits moyens, ceux même employés au cours d'un ictère grave, tels qu'injections de sang maternel ou autre à l'enfant, bien souvent étaient inefficaces pour ne pas dire nuisibles. On insiste peut-être trop actuellement sur le fait qu'il ne faut surtout pas donner de sang maternel à l'enfant. C'est ainsi que G. LEFEBVRE et du PEAGE, de Lille, ont rapporté en 1947 le cas d'un enfant né en 1939 et traité par eux par des injections intramusculaires de 10 cm³ du sang maternel tous les deux jours, ceci pendant trois semaines. Or cet enfant était, en 1947, vivant avec des séquelles nerveuses motrices très discrètes : la parole, la démarche, et l'écriture étant un peu spasmodique, et ne présentait aucune altération de son psychisme.

A l'heure actuelle, le traitement de l'ictère nucléaire ne diffère en rien de celui de la maladie hémolytique elle-même. Aussi verrons-nous successivement, sans trop y insister, les deux procédés utilisés, en indiquant leurs indications, la technique utilisée, les quelques accidents survenus, le traitement de la maladie hémolytique ayant fait le sujet d'une étude détaillée de S. BUHOT.

Puis nous verrons les résultats obtenus chez Alain M... et ce qu'il faut en penser.

L'accouchement provoqué devrait être envisagé dès le dépistage clinique fait par l'anamnèse et le dépistage sanguin réalisé par la recherche des groupes sanguins Rh du père et de la mère.

Il se base sur le taux des agglutinines anti-Rh du sérum maternel. Ce taux, recherché à partir du septième mois de la gestation seulement, l'enfant n'étant pratiquement pas viable avant cette date, sera renouvelé périodiquement tous les quinze jours durant le huitième mois et toutes les semaines pendant le dernier mois. Devant une augmentation brusque du taux de ces agglutinines, on est en droit de pratiquer l'accouchement suivi ou non d'une exsanguino-transfusion.

L'exsanguino-transfusion est indiquée devant l'existence :

- de signes cliniques groupant principalement l'ictère et l'augmentation de volume du foie et de la rate auxquels peuvent se joindre un œdème, du purpura, des signes nerveux, survenant chez un nouveau-né;
- de signes hématologiques caractérisés par :
 - une érythroblastose,
 - une anémie,du sang de l'enfant;
- de signes sérologiques maternels et infantiles.

Elle se fera à l'aide :

- du cathéter de Diamond en matière plastique non mouillable, aseptisé par un séjour de quelques heures dans de l'alcool à 90° ou du Dakin;
- d'une seringue à 3 voies, type distributeur de Tzanck;
- du sang en bouteille, citraté disodique à 10 %.

Après avoir introduit le cathéter par la veine ombilicale jusqu'à la partie haute de la veine cave infé-

rieure, ou par la crosse de la saphène interne dénudée si on pratique l'exsanguino-transfusion après la sixième heure de la vie, on aspire et on injecte alternativement 10 cm³ de sang jusqu'à un total de deux fois la masse sanguine de l'enfant, c'est-à-dire en moyenne 500 cm³.

On retire alors le cathéter et on pratique soit la ligature du cordon, soit la ligature du tronc de la crosse de la saphène avec suture de la plaie en deux plans. On peut adjoindre 100.000 U. de pénicilline par vingt-quatre heures pendant quelques jours, pour éviter toute infection.

Les quelques rares accidents observés sont dus soit à la technique, soit à l'exsanguino-transfusion elle-même. C'est ainsi que l'on a pu voir, une embolie gazeuse, une thrombose de la veine porte avec hémorragie intra-péritonéale, une infection de la plaie de dénudation, une cyanose des membres inférieurs. Lié à la transfusion, il a été noté dans un cas un arrêt respiratoire chez un enfant qui présentait déjà auparavant des troubles respiratoires, et dans d'autres un arrêt cardiaque brutal par fibrillation ventriculaire et dont l'hypocalcémie ionisée serait responsable, d'où l'intérêt d'utiliser des suppositoires à 0,50 de gluconate de calcium pendant l'intervention.

De toutes façons, ces accidents sont très rares et l'on n'a rien à perdre, aussi toute forme de la maladie hémolytique qui s'est aggravée au cours des dernières vingt-quatre heures semble-t-elle constituer une indication de traitement.

Nous avons vu que cette méthode a entraîné chez notre sujet une guérison rapide de l'ictère grave et une nette amélioration des signes nerveux qui semblent cependant avoir continué à évoluer puisqu'à l'occasion d'un épisode infectieux banal ils ont tous réapparu avec une intensité marquée. Il est intéressant de com-

parer les résultats obtenus chez 4 autres enfants suspects d'ictère nucléaire et rapportés par S. BUHOT dans sa thèse :

— C... Jacqueline (cas X) a présenté le sixième jour de la vie une somnolence, une tendance à l'opisthotonos réductible, des mouvements brusques des globes oculaires. Exsanguino-transfusée ce même jour, elle sort de l'hôpital le vingt-cinquième jour avec un aspect absolument normal.

— P... Mercédès (cas XXI) était le cinquième jour très somnolente, hypertonique, et en opisthotonos réductible. Exsanguino-transfusée, elle sortit de l'hôpital le vingt-sixième jour sans aucune séquelle nerveuse.

— T... Daniel (cas XXV) chez qui une exsanguino-transfusion a été pratiquée devant l'existence d'un léger opisthotonos facilement réductible, une somnolence marquée, et un cri faible, est sorti guéri le quarante-cinquième jour.

— T... Armand (cas XXIX) présentait une raideur anormale des membres supérieurs, un rejet en arrière de la tête, réductible. Traités les signes nerveux ne se sont pas reproduits et l'enfant semble ne garder aucune séquelle.

Ces quatre cas semblent donc avoir été guéris, mais il faudra les revoir ultérieurement pour savoir si les troubles neurologiques n'ont pas repris. L'exsanguino-transfusion nous semble donc à l'heure actuelle présenter un intérêt, même lorsque les signes nerveux sont déjà apparus.

Il est un dernier cas intéressant à considérer, celui de :

— B... Michel (cas VIII) : traité quatre-vingt-dix minutes après sa naissance, cet enfant a présenté dans les mois qui ont suivi : un cornage laryngé intermittent et une tendance au rejet de la tête en arrière. A huit mois, il ne se tenait pas assis et

présentait un retard psycho-moteur. Son développement continue cependant à se poursuivre.

Ce dernier exemple est en faveur de la théorie qui veut que les lésions nerveuses soient constituées avant la naissance. Ces lésions semblent être diminuées par l'exsanguino-transfusion, mais on ne peut affirmer qu'elles ont cessé d'évoluer. Il serait intéressant, dans quelques années, de voir si grâce à ce traitement fait précocément, avant l'apparition de quelque signe nerveux, le pourcentage d'ictère nucléaire grave aura baissé ou restera le même.

CONCLUSION

A l'occasion d'une observation anatomo-clinique complète d'un enfant que nous avons suivi de sa naissance à sa mort à l'âge de trois mois et demi, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1° L'intérêt actuel de la question réside essentiellement dans le traitement par exsanguino-transfusion qui, pour être efficace, doit être pratiqué précocement. Le dépistage systématique de l'iso-immunisation chez toute femme enceinte permettrait la mise en œuvre de cette thérapeutique dans les premières heures de la vie dès l'apparition de l'ictère. Ce traitement doit être tenté même après l'apparition des signes nerveux, le diagnostic de maladie hémolytique n'ayant pas été fait avant l'accouchement.

2° Le mécanisme de l'action nerveuse reste encore inconnu et l'on en est réduit à de simples hypothèses. Il serait essentiel de savoir si les altérations des cellules cérébrales sont pré : ou post-natales. Dans le premier cas, il importerait alors d'expliquer le retard d'apparition des signes neurologiques cliniques et l'action du traitement si l'on suppose que les lésions cellulaires sont irréversibles.

3° L'élément essentiel du diagnostic clinique est représenté par le rejet de la tête en arrière, rejet qui le plus souvent devient rapidement irréductible. Les signes plus précoces, tels l'inappétence, l'apathie, la

somnolence, la torpeur font partie du tableau ictère grave et non pas ictère nucléaire. Ils traduisent cependant une sensibilité particulière du système nerveux et peuvent, par ce fait même, orienter vers le diagnostic.

4° Les infections de quelque nature qu'elles soient, semblent favoriser l'évolution, ou la reprise de la symptomatologie nerveuse quand celle-ci avait semblé améliorée par l'exsanguino-transfusion.

5° Il existe probablement un terrain particulier sur lequel va pouvoir se développer un ictère nucléaire quand seront réalisées les conditions d'iso-immunisation materno-infantile.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
DEBRE

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BERTRAND (J.). — Anatomie pathologique de deux cas d'ictère nucléaire. (*Rev. Hématol.*, 1946, 1, n° 4, p. 399-429.)
- BESSIS (M.). — Etudes statistiques (p. 167-220).
- Etudes anatomiques et physio-pathologiques des différentes formes de la maladie hémolytique du nouveau-né (p. 300-330). (*Rev. Hémat.*, 1946, 1.)
- La maladie hémolytique du nouveau-né. (Masson édit.)
- BOUCOMONT (J.). — Hépatonéphrites infectieuses et ictère nucléaire. (*Arch. Fr. Pédiat.*, 1944, 2, n° 1, p. 8-14.)
- BIEMOND, CREVELD. — Nuclear jaundice in neonatal. (*Arch. Dis. Child.*, juin 1937, vol. XII, n° 69, p. 173.)
- BUSHNELL, ALDRICH. — Erythroblastosis fetalis, report of a case. (*Am. J. Dis. Child.*, avril 1937, p. 1053-1057.)
- CLÉMENT (R.). — Ictère grave familial du nouveau-né, ictère érythroblastique des cadets; mal. de Pflannenstiel. (*Pr. Méd.*, août 1943, 51, p. 436-438.)
- DAY (R.). — Kernicterus problem; experimental in vivo and in vitro staining of brain tissue with bilirubin. (*Am. J. Dis. Child.*, 1947, 73, n° 2, p. 241.)
- DOCTER (J.-M.). — Kernicterus; neurological sequelae of erythroblastosis fetalis. (*J. Pediat. Saint-Louis*, 1945, 27, p. 327-334.)
- FIELD. — Cerebral sequelae after neonatal jaundice, ascribed to kernicterus (p. 1121-1122). (*Pro. Roy. Soc. Med.*, vol. XXXI, n° 9, juillet 1938.)

- FITZGERALD, GREENFIELD, KOUNINE. — Neurological sequelae of kernicterus. (*Brain*, 62, p. 292-310, 1939.)
- LEFEBVRE (Gérard), DU PEAGE. — Guérison d'un ictère grave nucléaire du nouveau-né avec érythroblastose traitée. (*Arch. Fr. Ped.*, 1947, 4, n° 2.)
- GRENET. — Ictère nucléaire. (*Conf. de Méd. Infant.*)
- LANDE (L.). — Clinical signs and development of survivors of kernicterus due to Rh sensibility. (*J. Pediat.*, june 1948, 22, p. 693-705.)
- LEONARD (N.-F.). — Hemolytic disease of the new born. (*J. Pediat. Saint-Louis*, sept. 1945, 27.)
- PÉHU et DOLLET. — L'ictère nucléaire du nouveau-né sans érythroblastose. (*Rev. Fr. Ped.*, 1939, n° 4, p. 349-390.)
- ROSS, WANGH. — Certain types of icterus gravis. (*Am. J. Dis. Child.*, may 1936, p. 1058-1083.)
- SMALLWOOD. — Kernicterus in a child aged 4 months (p. 1534-1535). (*Pro. Roy. Soc. Med.*, oct. 1933, vol. XXVI, n° 6.)
- SPILLER. — Severe jaundice in the new born child, a cause of spastic cerebral diplegia. (*Am. J. of Med. Soc.*, 1915, 149-275.)
- STILLER (R.). — Kernicterus. (*Am. J. Dis. Child.*, juin 1947, 73, p. 651-662.)
- TURPIN (R.), DUCHÊNE (H.). — (*Nourrisson*, nov.-déc. 1948.)
- VAN BOGAERT. — Aspect histologique d'une séquelle tardive de l'ictère nucléaire (p. 57-64). (*Ann. Paediat. Basel.*, févr. 1947, n° 2, 168.)
- VAUGHAN. — Kernicterus. (*J. Pediat.*, oct. 1946, 29, n° 4, p. 462-473.)
- WIENER. — Pathogénie de l'ictère nucléaire. (*Science*, 103, 3 mai 1946, n° 2679, p. 570.)
- WIENER, BRODY. — Encephalopathy of erythroblastosis fetalis. (*Am. J. Ment. Defic.*, july 1946, 51, n° 1, p. 1-14.)

- The encephalopathy of erythroblastosis fetalis its serological diagnosis and pathogenesis. (*J. Nerv. Ment. Dis.*, dec. 1946, 104, n° 6, p. 674-681.)
- YANNET, LIEBERMANN. — Maternal iso-immunisation in the causation of mental deficiency. (*Am. J. Dis. Child.*, may 1945, 69, p. 326.)
- YANNET. — Classification of patients with mental deficiency. (*Am. J. Dis. Child.*, august 1945, 70, p. 83-88.)
- ZIMMERMANN, YANNET. — Kernicterus. (*Am. J. Dis. Child.*, 1933, t. 45, p. 740.)
- Cerebral sequelae of icterus gravis neonatorum and their relations to kernicterus. (*Am. J. Dis. Child.*, fev. 1935, t. 49, p. 418.)
-

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
